

8/1 PST

PCT / EP04 / 03669

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

EP04/3669

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 13 JUL 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MI2003 A 000827



*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

Inoltre Atto di Designazione degli Inventori depositata alla Camera di Commercio di Milano n. MIR00.1354 del 27.05.2003 (pag. 1).

EP/04/3669

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

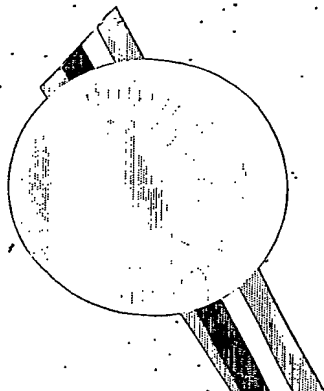
Roma, li **29 APR. 2004**

IL FUNZIONARIO

Paola Di Cintio

D.ssa Paola DI CINTIO

BEST AVAILABLE COPY



DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

codice _____

SI

M. CORTONESI



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

112003A000827

REG. A

DATA DI DEPOSITO

18/05/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ / /

D. TITOLO

"Composizione farmaceutica contenente l'associazione levodopa/carbidopa"

L. RIASSUNTO

Si descrive una composizione farmaceutica solida orale a rilascio costante e prolungato, contenente l'associazione levodopa-carbidopa, per uso nel trattamento del morbo di Parkinson.

M. DISEGNO

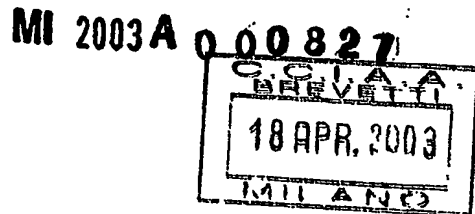


M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

nc **“COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE L’ASSOCIAZIONE
LEVODOPA/CARBIDOPA”**

a nome : **UNIHART CORPORATION**

con sede in : **Dublino (Irlanda)**



* * *

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica solida orale a rilascio protratto contenente l’associazione levodopa/carbidopa, e il suo uso nella terapia del morbo di Parkinson o delle patologie correlate.

INTRODUZIONE

Il morbo di Parkinson è un processo neurodegenerativo che coinvolge diverse aree del cervello nelle quali agisce il neurotrasmettitore dopamina, soprattutto la “substantia nigra”, e si manifesta con un lento e progressivo disturbo dei movimenti.

I sintomi principali sono: bradicinesia, rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale. La diagnosi viene generalmente confermata da una risposta favorevole al trattamento farmacologico.

La terapia farmacologica è essenzialmente basata sull’uso di selegiline, anticolinergici, amantadine, agonisti dopaminergici, alcaloidi dell’ergot, levodopa, COMT inibitori.

La levodopa, assunta per os, attraversa la barriera emato-encefalica e a livello cerebrale viene trasformata enzimaticamente in dopamina.

Il farmaco anti-Parkinson d’elezione è il Sinemet, contenente un’associazione di levodopa e carbidopa; quest’ultima, non permeando la barriera emato-encefalica, riduce la conversione di levodopa a dopamina da

parte degli enzimi periferici, aumentando dunque la frazione di principio attivo disponibile nel sistema nervoso centrale.

Solitamente il trattamento terapeutico inizia con Sinemet 25/100 (carbidopa/levodopa) $\frac{1}{2}$ compressa al giorno e viene aumentato dopo qualche settimana fino al raggiungimento del dosaggio clinicamente efficace, generalmente 1 compressa 3 volte al giorno o 4 volte al giorno. In alternativa il trattamento con Sinemet CR (sinemet a rilascio controllato) 50/200 inizia con $\frac{1}{2}$ compressa una volta al giorno, e aumenta lentamente fino ad 1 compressa 2 volte al giorno. La biodisponibilità del Sinemet CR è circa il 30% meno del Sinemet.

La levodopa raggiunge la massima concentrazione plasmatica in 1-2 ore ed ha un'emivita di 1-3 ore. Ne consegue che il farmaco deve essere somministrato ripetutamente nella giornata e dunque il paziente va incontro a picchi (Cmax) di concentrazione plasmatica che causano effetti indesiderati. Le formulazioni in compresse di levodopa/carbidopa CR (rilascio controllato) oggi disponibili in commercio offrono una copertura di circa 8 ore ma presentano diversi inconvenienti ed effetti indesiderati, tra cui nausea e vomito, ipotensione ortostatica, fluttuazioni motorie, discinesie e psicosi.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

E' stata preparata una composizione farmaceutica solida orale contenente l'associazione levodopa/carbidopa, che permette il rilascio costante del principio attivo in un periodo di 24 ore, evitando picchi o fluttuazioni plasmatiche. La composizione secondo l'invenzione è caratterizzata dal fatto di contenere una miscela di granuli di levodopa e, separatamente, di carbidopa, rivestiti da un pellicola di etilcellulosa, in un rapporto in peso levodopa/carbidopa di 4:1. La miscela granulare può essere

distribuita in un'opportuna forma farmaceutica, preferibilmente in bustine pre-dosate o in capsule di gelatina dura (opercoli).

La dose di principio attivo per unità di dosaggio può variare da 40 a 800 mg per la levodopa e da 10 a 200 mg per la carbidopa, mantenendo un rapporto di 4:1 in peso. Il dosaggio giornaliero può essere variato in funzione della gravità della malattia, delle condizioni generali di salute del paziente, e di altri parametri variabili da caso a caso. E' preferita una quantità di 250 mg, corrispondente a 200 mg levodopa + 50 mg carbidopa per unità di dosaggio, da somministrare una volta al giorno.

Secondo una realizzazione preferita, i granuli rivestiti vengono preparati da una miscela contenente:

principio attivo (levodopa o carbidopa)	90%
glicol polietilenico (carbowax)	3%
etilcellulosa	1,70%
talco	0,80%
polivinilpirrolidone	4,50%
potassio metabisolfito	q.b. (<0,01%)

Il procedimento di granulazione prevede la miscelazione del principio attivo con i leganti in un opportuno solvente, la successiva riduzione in granuli della miscela, per esempio mediante setacciatura attraverso una rete con maglie che permettano di raggiungere la granulometria desiderata, e il rivestimento dei granuli con etilcellulosa.

Secondo una realizzazione preferita, i granuli possono essere preparati miscelando i principi attivi, separatamente, con glicol polietilenico e polivinilpirrolidone, e granulando la miscela così ottenuta attraverso un setaccio,

eventualmente ripetendo il processo attraverso setacci a maglie più fini. Sui granuli viene successivamente spruzzata la soluzione di rivestimento, formata da etilcellulosa e potassio metabisolfito in acetone e alcol denaturato, aggiungendo talco per favorire lo scorrimento della massa di granulato; infine i granuli rivestiti sono essiccati per eliminare le tracce residue di solvente. Terminato il processo di granulazione e rivestimento, i granuli rivestiti sono lavorati nella forma farmaceutica finale, per esempio sono introdotti in capsule o bustine.

La composizione farmaceutica secondo l'invenzione, somministrata una volta al giorno, presenta una serie di vantaggi, in particolare 1) elimina i picchi di concentrazione plasmatici, 2) favorisce l'assorbimento intestinale graduale, 3) garantisce un apporto costante dei principi attivi, secondo quantità e rapporti prestabiliti, nell'arco delle 24 ore. In questo modo si migliora l'efficacia terapeutica e la compliance del paziente, riducendo al minimo gli effetti indesiderati.

Considerate le sue peculiari caratteristiche farmacocinetiche, la composizione farmaceutica secondo l'invenzione viene convenientemente impiegata nel trattamento preventivo o terapeutico del morbo di Parkinson e dei disturbi ad esso correlati.

Gli esempi che seguono illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

**ESEMPIO 1 - preparazione del granulato di
LEVODOPA/CARBIDOPA in bulk**

Formula di fabbricazione per 400 Kg

LEVODOPA	359,960 Kg
Carbowax 4000	12,000 Kg
Etilcellulosa	6,800 Kg
Talco	3,200 Kg



Polivinil pirrolidone 22,000 Kg

Potassio metabisolfito 0,040 Kg

Acetone *

Alcool denaturato*

Acqua demonizzata*

Formula di fabbricazione per 100 Kg

CARBIDOPA 89,990 Kg

Carbowax 4000 3,000 Kg

Etilcellulosa 1,700 Kg

Talco 0,800 Kg

Polivinil pirrolidone 4,500 Kg

Potassio metabisolfito 0,010 Kg

Acetone *

Alcool denaturato*

Acqua demonizzata*

* solventi utilizzati nel processo di fabbricazione che scompaiono per evaporazione alla fine del processo.

Preparazione della soluzione legante

Viene immesso il Carbowax 4000 in un contenitore di acciaio inox equipaggiato con un agitatore pneumatico e quindi viene versato a pioggia, in piccole quantità, il povidone, agitando fino a solubilizzazione.

Preparazione dei granuli non rivestiti

Viene accuratamente pesata una parte di LEVODOPA/CARBIDOPA e granulata nel granulatore usando come aggregante la soluzione legante sopra descritta.

Il granulato umido viene forzato attraverso una rete con maglie di 840 micron, essiccato a 40°C per 15 ore in un essiccatore termostatato a circolazione d'aria forzata e successivamente setacciato con un setaccio a maglie di 500 e 840 micron.

La polvere ed i granuli più piccoli di 500 micron vengono rigranulati con la medesima procedura sopra descritta, usando come aggregante acqua deionizzata.

Alla fine del processo di granulazione i granuli vengono setacciati con un setaccio a maglie di 500 e 840 micron.

Il granulato ottenuto (nucleo) viene pesato e messo nel cestello di acciaio inox della bassina. Durante la rotazione della bassina, che avviene ad una velocità idonea ad assicurare una buona rotazione della massa (12 rpm), la soluzione legante viene spruzzata sui granuli, mediante un dispositivo (nebulizzatore) che evita la formazione di gocce, e inoltre viene addizionata la polvere di principio attivo residua.

La spruzzatura del legante e l'addizione della polvere si effettuano ad intervalli alternati al fine di far aderire in strato sottile la polvere ai granuli del nucleo e di consentire una migliore evaporazione del solvente (acqua) contenuto nella soluzione legante, rimosso mediante un sistema di aspirazione, evitando la formazione di bolle.

Alla fine il granulato umido viene forzato attraverso una rete con maglia di 1200 micron ed essiccato a 40°C per 15 ore in un essiccatore termostatato a circolazione d'aria forzata.

Dopo l'essiccamento il granulato viene nuovamente setacciato con un setaccio con maglie di 840 e 1200 micron.

Preparazione del film di rivestimento (soluzione)

Si introducono acetone ed alcool denaturato nel serbatoio di acciaio inox e, sotto continua agitazione, vengono addizionati etilcellulosa e potassio metabisolfito. Si agita fino a completa solubilizzazione.

Rivestimento dei granuli

Il granulato ottenuto al punto precedente viene immesso all'interno di un letto fluido e tenuto in sospensione da una corrente d'aria filtrata.

Ad intermittenza viene spruzzata la soluzione di rivestimento, mediante un nebulizzatore che evita la formazione di gocce. Tra una spruzzata e l'altra viene aggiunto del talco per favorire lo scorrimento della massa di granulato.

Alla fine del processo di rivestimento il granulato viene forzato attraverso una rete con maglie di 1200 micron.

Il granulato rivestito viene essiccato a 40°C per 15 ore in un essiccatore termostato a circolazione d'aria forzata.

Preparazione del bulk

Il granulato rivestito-essiccato viene setacciato con un setaccio a maglie da 840 e 1200 micron ed il prodotto raccolto in una doppia sacca di polietilene inserita in un fustino di metallo con chiusura ermetica.

ESEMPIO 2 – preparazione farmaceutica in bulk (capsule)

I due granulati (LEVODOPA-CARBIDOPA) ottenuti come negli Esempi 1 e 2 sopra, sono ripartiti in capsule di gelatina dura, in rapporto fisso di 4:1 (levodopa/carbidopa).

Si utilizza una macchina automatica (opercolatrice) a due tramogge di carico, doppio canale di alimentazione, due dosatori distinti (uno per canale), programmata per riempire gli opercoli con i pesi rispettivamente previsti per i

due granulati.

Per la ripartizione in capsule da 250 mg (200 mg Levodopa + 50 mg Carbidopa) si calibrerà il dosatore del granulato LEVODOPA in modo da dosare circa 222,3 mg e il dosatore del granulato CARBIDOPA in modo da dosare circa 56,6 mg.

ESEMPIO 3 – test di dissoluzione

Sono stati esaminati sei campioni di preparazione da 250 mg (50+200), utilizzando una soluzione a pH 1,1 (succo gastrico artificiale) in dissolutore a flusso continuo (25 ml/min, 37°C), ottenendo le seguenti percentuali di rilascio durante le 24 ore (ogni valore è la media di 6 misure).

In vitro release Time	% released average	
	Levodopa	Carbidopa
03 rd hour	22%	26%
06 rd hour	43%	39%
09 rd hour	59%	51%
12 rd hour	68%	63%
24 rd hour	90%	89%

Dai dati riportati in tabella si evince chiaramente il livello costante di rilascio dei principi attivi nell'intero periodo esaminato (24 ore).

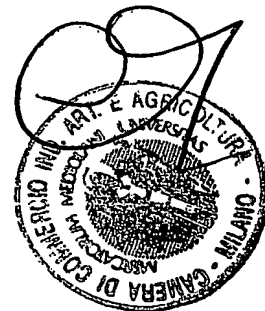


RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica contenente una miscela di levodopa e carbidopa in rapporto ponderale rispettivamente di 4:1, in forma di granuli rivestiti da una pellicola di etilcellulosa.
2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, dove detti granuli sono inseriti in capsule di gelatina o in bustine.
3. Composizione secondo la rivendicazione 1, contenente una quantità variabile da 40 a 800 mg di levodopa e da 10 a 200 mg di carbidopa.
4. Composizione secondo la rivendicazione 3, contenente 200 mg di levodopa e 50 mg di carbidopa.
5. La seguente composizione secondo una rivendicazione precedente: levodopa o carbidopa 90%, glicol polietilenico 3%, etilcellulosa 1,70%, talco 0,8%, polivinilpirrolidone 4,5%, potassio metabisolfito q.b. a 100.
6. Composizione secondo la rivendicazione 5, dove i granuli hanno un diametro medio variabile da 500 a 1200 μ m.
7. Uso di levodopa e carbidopa per la preparazione di una composizione farmaceutica secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti per il trattamento del morbo di Parkinson o delle patologie ad esso correlate.

Milano, 18 aprile 2003

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

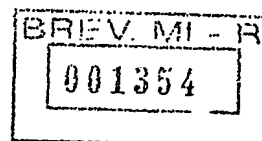


ATTO DI DESIGNAZIONE DEGLI INVENTORI



I sottoscritti Signori Bianchetti Giuseppe ed altri di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. (vedi lettera d'incarico), Via Rossini, 8 - Milano, mandatari della Società **UNIHART CORPORATION**, con sede a Dublino (Irlanda)

dichiarano



che l'inventore della domanda di brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

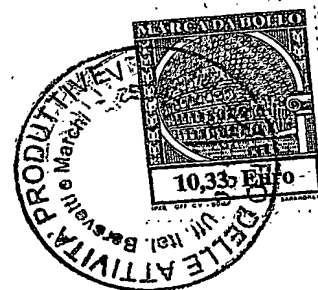
"Composizione farmaceutica contenente l'associazione levodopa/carbidopa"

depositata in data 18 aprile 2003 al No. MI2003A000827

è il Signor:

- **Tagliamonte Alessandro**

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**